

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
28 novembre 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/094754 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07C 33/28, 33/48, 43/23, A61K 31/047, 31/085,  
7/48, 7/06, A61P 17/00, 35/00, 19/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/01726

(22) Date de dépôt international : 22 mai 2002 (22.05.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/06731 22 mai 2001 (22.05.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : GAL-  
DERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C.  
[FR/FR]; 635, route des Lucioles, F-06560 Sophia-An-  
tipolis (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : BERNAR-  
DON, Jean-Michel [FR/FR]; 126, boulevard Gambetta,  
F-06000 Nice (FR).

(74) Mandataire : ANDRAL, Christophe; L'Oréal, DPI, 6,  
rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: VITAMIN D ANALOGUES

(54) Titre : ANALOGUES DE LA VITAMINE D

(57) Abstract: The invention concerns novel bi-aromatic compounds, analogues of Vitamin D. The invention also concerns a method for preparing same, and the use thereof in pharmaceutical compositions for use in human or veterinary medicine (in dermatology, cancerology, and in the field of autoimmune diseases and that of organ or tissue transplant in particular), further still in cosmetic compositions.

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux composés bi-aromatiques, analogues de la Vitamine D. L'invention concerne également leur méthode de préparation, et leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (en dermatologie, en cancérologie, ainsi que dans le domaine des maladies auto-immunes et celui des transplantations d'organes ou de tissus notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

WO 02/094754 A1

## Analogues de la Vitamine D

L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés bi-aromatiques analogues de la vitamine D.

5

L'invention concerne également leur procédé de préparation et leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

- 10 Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la prolifération et de la différenciation cellulaire et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques (ou autres) liées à un désordre de la kératinisation, des affections à composante inflammatoire et/ou immunoallergique et de l'hyperprolifération des tissus d'origine
- 15 ectodermique (peau, épithélium...), qu'elle soit bénigne ou maligne. Ces composés peuvent en outre être utilisés pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique et traiter les troubles de la cicatrisation.

- On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions
- 20 cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

- La vitamine D est une vitamine essentielle pour la prévention et le traitement des défauts de minéralisation du cartilage (rachitisme), et de l'os (ostéomalacie), et même de certaines formes d'ostéoporose chez le sujet âgé. Mais, il est maintenant admis que ses fonctions
- 25 s'étendent bien au delà de la régulation du métabolisme osseux et de l'homéostasie calcique. Parmi celles-ci, peuvent être citées ses actions sur la prolifération et sur la différenciation cellulaire et le contrôle des défenses immunitaires. Leur découverte a ouvert la voie à de nouvelles approches thérapeutiques en dermatologie, cancérologie, ainsi que dans le domaine des maladies auto-immunes et celui des transplantations d'organes ou
- 30 de tissus.

Un apport thérapeutique efficace s'est longtemps heurté à la toxicité de cette vitamine (hypercalcémie parfois mortelle). Actuellement, des analogues structuraux de la vitamine

D sont synthétisés, dont certains ne conservent que les propriétés différenciatrices et n'ont pas d'action sur le métabolisme calcique.

La demanderesse a déjà proposé dans la demande WO 00/26167 (D1) de nouveaux composés analogues de la vitamine D qui montrent une activité sélective sur la prolifération et sur la différenciation cellulaire sans présenter de caractère hypercalcémiant. Ces composés analogues de la vitamine D sont en particulier plus facilement synthétisables et donc plus économiques par rapport à ce qui était connu antérieurement.

La Demanderesse vient de découvrir, de manière surprenante, que certains composés non spécifiquement décrits dans la demande WO 00/26167 (D1) mais vérifiant la formule générale décrite montrent une activité biologique très supérieure à celle des composés spécifiquement décrits. Cette activité est si forte qu'elle approche l'activité de la Vitamine D naturelle.

Ainsi, la présente invention concerne au moins un composé choisi parmi les composés suivants:

- (4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,

- (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-oct-5-en-3-yn-2-ol,

- (3E,5E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol,

- (E)-6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-oct-5-en-3-yn-2-ol,

- (3E,5E)-6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol,

ainsi que leurs isomères géométriques et les composés pour lesquels une ou plusieurs des fonctions hydroxyles sont protégées par un groupement protecteur de type  $-(C=O)-R$ ,

avec R représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical aryle ayant de 6 à 10 atomes de carbone, ou un radical aralkyle ayant de 7 à 11 atomes de carbone, le radical aryle ou le radical aralkyle pouvant être mono ou disubstitué par un groupement hydroxy, par un groupement alkoxy ayant de 1 à 3 atomes

de carbone, par un atome d'halogène, par une fonction nitro ou par une fonction amino, et leurs mélanges.

Par radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone on entend un radical  
5 méthyle, éthyle, isopropyle, tertibutyle ou hexyle.

Par radical aryle ayant de 6 à 10 atomes de carbone on entend un radical phényle ou naphthyle.

10 Par radical aralkyle ayant de 7 à 11 atomes de carbone on entend un radical benzyle ou méthyl-naphthyle.

Par atome d'halogène on entend un atome de fluor, brome ou chlore.

15 La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés indiqués ci-dessus.

Les figures 1 à 4 représentent des schémas réactionnels qui peuvent être mis en oeuvre pour la préparation des composés selon l'invention.

20 Ainsi le composé de l'exemple 1 peut être obtenu (Figure 1) à partir du dérivé (6) par réaction avec l'ethylolithium à -78°C dans un solvant tel le THF puis déprotection des groupements hydroxyles en présence de fluor-w-e de tétrabutytammonium.

Le composé (6) peut être obtenu à partir de la 3-bromopropiophénone (1) par une suite de réaction comprenant:

- 25 - la formation du dérivé (2) par protection de la fonction cétonique sous forme de dioxolanne puis formation de la fonction aldéhydique à partir du lithien correspondant en présence de DMF.
- La formation du dérivé (3) par une réaction de type Homer-Emmons entre le dérivé phosphonate (composé A) et le benzaldéhyde (2), puis hydrogénation en présence de  
30 palladium sur charbon.
- La formation du dérivé (4) par réduction des fonctions esters en présence d'hydrure double de lithium et d'aluminium, déprotection de la cétone en présence d'acide para-

toluènesulfonique et protection des fonctions alcools sous forme de *tert*-butyldiméthylsilyl.

- La formation du dérivé (5) par une réaction de type Homer-Emmons avec le phosphonoacétate de triéthyle puis réduction de la fonction ester en présence d'hydru-  
5 double de lithium et d'aluminium et oxydation de la fonction alcool en présence de dioxyde de manganèse.
- La formation du dérivé (6) par une réaction de type Horner-Emmons entre le phosphonoacétate de triéthyle et le dérivé aldéhydique (5) ou directement par une  
10 réaction de type Homer-Emmons entre le phosphonocrotonate de triéthyle et le dérivé cétonique (4).

Le composé A pouvant être préparé à partir de l'anhydride triméllitique selon le schéma réactionnel représenté Figure 4.

Les composés des exemples 2 et 4 peuvent être obtenus (Figure 2 et 3) respectivement à  
15 partir du dérivé (13) et du dérivé (15) par déprotection des fonctions alcools en présence de fluorure de tétrabutylammonium.

Les composés des exemples 3 et 5 peuvent être obtenus (Figure 2 et 3) respectivement à partir du dérivé (13) et du dérivé (15) par réduction de la triple liaison en double liaison de configuration *trans* avec de l'hydru-  
20 re double de lithium et d'aluminium en présence de méthylate de sodium dans un solvant tel le THF puis déprotection des fonctions alcools en présence de fluorure de tétrabutylammonium.

Le composé (13) pouvant être obtenu à partir de la 3-hydroxypropiophenone (7) par une suite de réactions comprenant:

- La formation du dérivé (8) par protection du groupement phénol sous forme de *tert*-  
25 butyldiméthylsilyl.
- La formation du dérivé (9) par une réaction de type Homer-Emmons avec le phosphonoacétate de triéthyle puis réduction de la fonction ester en présence d'hydru-  
double de lithium et d'aluminium et oxydation de la fonction alcool en présence de  
dioxyde de manganèse.
- La formation du dérivé (10) par une réaction de type Corey-Fuchs.
- La formation du dérivé (11) par déprotection de la fonction phénolique puis réaction  
30 de couplage avec le dérivé bromé (composé B) en présence d'hydru-  
re de sodium dans un solvant tel le DMF.

- La formation du dérivé (12) par déprotection des groupements benzoates puis reprotection sous forme de groupements tert-butyldiméthylsilyloxy.
- La formation du dérivé (13) par réaction avec le butyl lithium puis avec l'hexafluoroacétone.

5

Le composé B pouvant être préparé à partir de l'anhydride triméllitique selon le schéma réactionnel représenté Figure 4.

10

Le composé (15) pouvant être obtenu à partir du dérivé (5) par transformation de la fonction aldéhydique en fonction acétylénique (14) selon une réaction de type Corey-Fuchs puis lithiation avec le butyllithium et réaction avec l'hexafluoroacétone.

15

La protection des fonctions hydroxy se fait par une méthode habituelle comme décrite dans la littérature, par exemple par réaction d'un chlorure d'acide de type  $\text{RCOCl}$  correspondant dans un solvant tel que le THF ou le Dichlorométhane en présence d'une base telle que la pyridine ou la triéthylamine.

20

Les composés selon l'invention présentent des propriétés biologiques analogues à celles de la vitamine D, notamment les propriétés de transactivation des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), telles qu'une activité agoniste vis-à-vis de récepteurs de la vitamine D ou de ses dérivés. Par vitamines D ou leurs dérivés on entend par exemple les dérivés de la vitamine D2 ou D3 et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (calcitriol).

25

Cette activité agoniste vis-à-vis de récepteurs de la vitamine D ou de ses dérivés peut être mise en évidence "in vitro" par des méthodes reconnues dans le domaine de l'étude de la transcription génique (Hansen et al., The Society For Investigative Dermatology, vol. 1, No 1, April 1996).

30

A titre d'exemple, l'activité agoniste VDR peut être testée sur la lignée cellulaire HeLa, par cotransfection d'un vecteur d'expression du récepteur VDR humain et du plasmide rapporteur p240Hase-CAT. L'activité agoniste peut être caractérisée dans ce système de cotransfection, par la détermination de la dose nécessaire pour atteindre 50 % de l'activité maximale du produit (AC50). Le détail du protocole de ce test ainsi que les résultats

obtenus avec les composés selon l'invention, sont décrits dans l'exemple 7 de la présente demande.

5 Les propriétés biologiques analogues à la vitamine D peuvent être également mesurées par la capacité du produit à inhiber la prolifération des kératinocytes humaines normaux (KHN en culture). Le produit est ajouté à des KHN cultivés dans des conditions favorisant l'état prolifératif. Le produit est laissé au contact des cellules pendant cinq jours. Le nombre de cellules prolifératives est mesuré par incorporation de Bromodeoxyuridine (BRdU) dans l'ADN. Le protocole de ce test ainsi que les résultats obtenus avec les composés selon l'invention, sont décrits dans l'exemple 8 de la présente demande.

15 Les propriétés biologiques analogues à la vitamine D peuvent être également mesurées par la capacité du produit à induire la différenciation des cellules de leucémie promyélocytaire HL60. Le protocole de ce test ainsi que les résultats obtenus avec les composés selon l'invention, sont décrits dans l'exemple 9 de la présente demande.

20 L'activité agoniste aux récepteurs de la vitamine D des composés de l'invention peut être également évaluée "in vivo" par induction de la 24-Hydroxylase chez la souris SKH. (Voorhees and al. 1997.108 : 513-5 18). Le protocole de test utilisé ainsi que les résultats obtenus avec les composés selon l'invention, sont décrits dans l'exemple 10 de la présente demande.

25 La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés décrits ci-dessus.

25

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

- 30 - des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération telles que les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle ;

- des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Damier, des kératodennies palmoplantaires, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou muqueux (buccal) ;
- des affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, et telles que toutes les formes de psoriasis, qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ;
- des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides, le lymphome T, et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires, ainsi que les lésions précancéreuses cutanées telles que les kératoacanthomes ;
- des dermatoses immunes telles le lupus érythémateux, les maladies immunes bulleuses ou les maladies du collagène, telle la sclérodermie ;
- des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique ;
- des troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple ;
- des désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V., du vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique, des pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique ;
- des troubles de la cicatrisation ou des vergetures,
- des affections inflammatoires telles que l'arthrite, des affections d'origine virale au niveau cutané ou général, telle que le syndrome de Kaposi ;
- des troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies ;
- des états cancéreux ou précancéreux de cancers présentant ou pouvant être induits par des récepteurs de vitamine D, tels que le cancer du sein, la leucémie, les syndromes myélodysplasiques et les lymphomes, les carcinomes des cellules de l'épithélium malpighien et les cancers gastro-intestinaux, les mélanomes, et l'ostéosarcome ;
- de l'alopécie de différentes origines, notamment l'alopécie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements ;



- des affections immunitaires, telles que les maladies auto-immunes, le diabète sucré de type 1, la sclérose en plaques, le lupus et les affections de type lupus, l'asthme, la glomérulonéphrite; des dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire, telles que le SIDA, du rejet immun;
- 5 - des affections endocriniennes ;
- des affections caractérisées par une gestion anormale du calcium intracellulaire, des pathologies dans lesquelles le métabolisme calcique est impliqué, telle que l'ischémie musculaire;
- des carences en vitamine D et d'autres affections de l'homéostasie des minéraux dans  
10 le plasma et les os, tel que le rachitisme, l'ostéomalacie, l'ostéoporose, notamment dans le cas des femmes ménopausées, l'ostéodystrophie rénale, ou les troubles de la fonction parathyroïdienne;
- des affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant.

15

Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec des rétinoïdes, avec des corticostéroïdes ou des oestrogènes, en association avec des ami-oxydants, avec des  $\alpha$ -hydroxy acides, des  $\beta$ -hydroxy acides ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, avec des  
20 bloqueurs de canaux ioniques, ou encore en association avec d'autres médicaments connus pour interférer avec le système immunitaire (par exemple la cyclosporine, le FK 506, les glucocorticoïdes, les anticorps monoclonaux, les cytokines ou les facteurs de croissance...).

Par rétinoïdes, on entend des ligands des récepteurs RAR ou RXR, naturels ou  
25 synthétiques.

Par ami-oxydants on entend par exemple l' $\alpha$ -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux.

30 Par  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique, ascorbique, ainsi que leurs sels, amides ou esters.

Par  $\beta$ -hydroxyacides ou leurs dérivés, on entend par exemple l'acide salicylique ainsi que ses sels, amides ou esters.

Par bloqueurs de canaux ioniques on entend par exemple les bloqueurs de canaux potassiques, et en particulier le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé tel que défini ci-dessus.

10

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les compositions pharmaceutiques peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection. Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,001  $\mu\text{g/kg}$  à 1000  $\mu\text{g/kg}$  et de préférence d'environ 0,01  $\mu\text{g/kg}$  à 100  $\mu\text{g/kg}$  en poids corporel en 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont destinées au traitement de la peau et des muqueuses et se présentent sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique.

30

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions pour la voie topique ou oculaire contiennent au moins un composé selon l'invention à une concentration de préférence comprise entre 0,0001 et 5 % et de préférence entre 0,001 à 1% par rapport au poids total de la composition.

- 5 Les composés selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir  
10 et/ou lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec les rétinoïdes, avec des corticostéroïdes, en association avec des anti-oxydants, avec des  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs  
15 dérivés, ou encore avec des bloqueurs de canaux ioniques.

Les différents produits pris en association avec les composés de la présente invention sont tels que définis ci-dessus.

- 20 La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé tel que défini ci-dessus. Cette composition cosmétique peut se présenter notamment sous forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

25

La concentration en composé selon l'invention dans les compositions cosmétiques peut être comprise entre 0,001 et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

- 30 Les compositions pharmaceutiques et cosmétiques selon l'invention peuvent, en outre, contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs et notamment : des agents mouillants; des agents

dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azelaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullifiants; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels et leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolinones-3 ; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chlore-3-méthyl-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïne (5,4-diphényl-imidazolidine-2,4-dione) ; des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment le p-carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés et enfin, les acides eicosa-5,8,11,14- tétraynoïque et eicosa-5,8,11 -trénoïque, leurs esters et les amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des anti-oxydants, tels que l'α-tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, les exemples d'obtention des composés selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés ainsi que les exemples des tests d'évaluation de l'activité biologique des composés selon l'invention.

### **EXEMPLE 1**

(4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenyl)-éthyl]-phenyl}-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

30

a) 2-(3-Bromo-phenyl)-2-éthyl-[1,3]dioxolane

15 g (70 mmol) de 3-bromo-propionophénone sont dissous dans 250 mL de toluène, et 20 mL (350 mmol) d'éthylène glycol sont ajoutés, ainsi que 660 mg (3,5 mmol) d'acide

paratoluenesulfonique. Le montage est équipé d'un extracteur d'eau de type Dean-Stark, et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 20 h. Après refroidissement, traitement par une solution de bicarbonate de potassium et extraction avec de l'éther éthylique, le produit désiré est pur sans purification, et obtenu sous forme d'huile jaunâtre ( $m = 17,8$  g ;  $R = 99\%$ ).

b) 3-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzaldehyde

17,8 g (70 mmol) de 2-(3-bromo-phenyl)-2-ethyl-[1,3]dioxolane sont dissous dans 300 mL de THF et le mélange est refroidi à  $-78^{\circ}\text{C}$ . 34 mL (85 mmol) d'une solution de butyllithium 2,5 M sont additionnés lentement, et le mélange est agité pendant 30 minutes. 8,1 mL (105 mmol) de DMF sont alors ajoutés, et le milieu est ramené à  $0^{\circ}\text{C}$ , puis traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après extraction avec de l'éther éthylique, l'aldéhyde désiré est obtenu sous forme d'huile jaune ( $m = 14$  g ;  $R = 97\%$ ).

c) 4-{(E)-2-[3-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-vinyl}-phthalate de diméthyle

10,3 g (30 mmol) de 4-(diethoxy-phosphorylmethyl)-phthalate de diméthyle sont dissous dans 100 mL de THF anhydre, et le mélange est refroidi à  $0^{\circ}\text{C}$ . 3,4 g (30 mmol) de tert-butylate de potassium sont additionnés par portions, et le milieu est agité pendant 30 minutes. Une solution de 5,6 g (27,3 mmol) de 3-(2-ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzaldehyde dans 50 mL de THF est alors additionnée goutte à goutte, et le milieu est agité pendant 2 heures à  $0^{\circ}\text{C}$ . Après le traitement usuel, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane 80 - acétate d'éthyle 20). Une huile jaune est obtenue ( $m = 9,6$  g ;  $R = 89\%$ ).

d) 4-{2-[3-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-phthalate de diméthyle

9,5 g (24 mmol) de 4-{(E)-2-[3-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-vinyl}-phthalate de diméthyle sont dissous dans un mélange de 120 mL d'acétate d'éthyle et 5 mL de triéthylamine. Le milieu réactionnel est dégagé avec un flux d'azote pendant 10 minutes, puis 1 g de palladium sur charbon 5% est ajouté. Le milieu réactionnel est alors chauffé à  $80^{\circ}\text{C}$  tandis qu'une pression de 4 bars d'hydrogène est appliquée pendant 4 heures. Le milieu est alors filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile incolore est obtenue ( $m = 7,5$  g ;  $R = 80\%$ ).

e) (4-{2-[3-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-2-hydroxymethyl-phenyl)-methanol

2,9 g (75 mmol) d'aluminohydru de lithium sont suspendus dans 20 mL d'éther éthylique. Une solution de 7,5 g (19 mmol) de 4-{2-[3-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-phthalate de diméthyle dans 100 mL d'éther éthylique est additionnée goutte à goutte. Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est traité par addition de 15 mL d'eau, 1,5 mL de soude 15% et 4,5 mL d'eau, puis filtré et concentré sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue (m = 6,4 g ; R = 99 %).

f) 1-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propan-1-one

6,4 g (18,7 mmol) de (4-{2-[3-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-2-hydroxymethyl-phenyl)-methanol sont dissous dans un mélange de 40 mL d'eau et 40 mL d'acétone. 650 mg d'acide paratoluènesulfonique sont ajoutés, et le milieu est agité pendant 5 heures. Après le traitement usuel, le produit désiré est pur sans purification, et obtenu sous forme d'huile incolore (m = 5,57 g ; R = 100 %).

g) 1-(3-{2-[3,4-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-propan-1-one

5,5 g (18,5 mmol) de 1-{3-[2-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-propan-1-one sont dissous dans 50 mL de DMF anhydre, et le mélange est refroidi à 0°C. 6,7 g (45 mmol) de tert-butyl dimethylchlorosilane et 3,5 g (52 mmol) d'imidazole sont ajoutés. Le milieu est ramené à température ambiante et agité pendant 2 h. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extraction avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, rincées avec de l'eau, séchées et concentrées sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue (m = 9,6 g ; R = 99 %).

h) (E)-3-(3-{2-[3,4-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-pent-2-enoate d'éthyle

11,1 mL (56 mmol) de phosphonoacétate de triéthyle sont dissous dans 100 mL de THF. 2,2 g (55 mmol) d'hydru de sodium 60% sont alors ajoutés, et le milieu est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Une solution de 9,5 g (18 mmol) de 1-(3-{2-[3,4-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-propan-1-one dans 100 mL

de THF est alors additionnée goutte à goutte. Le milieu est agité pendant 6 heures, puis traité avec de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle 10 - heptane 90). Une huile jaune est obtenue (m = 5,8 g ; R=56%).

5

i) (E)-3-(3-{2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-pent-2-en-1-ol

0,75 g (19 mmol) d'aluminohydrure de lithium sont suspendus dans 10 mL d'éther éthylique. Une solution de 5,6 g (9,6 mmol) de (E)-3-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-pent-2-enoate d'éthyle dans 50 mL d'éther éthylique est additionnée goutte à goutte. Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est traité par addition de 0,75 mL d'eau, 0,75 mL de soude 15% et 1,5 mL d'eau, puis filtré et concentré sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue (m = 5,26 g ; R = 99%).

15

j) (E)-3-(3-{2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-pent-2-enal

2,8 g (5 mmol) de (E)-3-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-pent-2-en-1-ol sont dissous dans 50 mL de dichlorométhane. 4,3 g (50 mmol) de dioxyde de manganèse sont additionnés, et le milieu réactionnel est agité pendant 12 heures, puis filtré et concentré sous pression réduite. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 2,8 g ; R = 100 %).

k) (2E,4E)-5-(3-{2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-hepta-2,4-dienoate d'éthyle

1,3 mL (6,5 mmol) de phosphonoacétate de triéthyle sont dissous dans 20 mL de THF. 260 mg (6,5 mmol) d'hydruure de sodium 60% sont alors ajoutés, et le milieu est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Une solution de 2,8 g (5 mmol) (E)-3-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-pent-2-enal dans 30 mL de THF est alors additionnée goutte à goutte. Le milieu est agité pendant 6 heures, puis traité avec de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle 10 - heptane 90). Une huile jaune est obtenue (m = 2,52 g ; R = 81 %).

1) (4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol

1,7 g (2,7 mmol) de (2E,4E)-5-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)méthyl]-phenyl}-ethyl)-phenyl)-hepta-2,4-dienoate d'éthyle sont dissous dans 120 mL de THF anhydre, et le mélange est refroidi à -78°C. 13,5 mL (13,5 mmol) d'une solution d'éthyllithium (1,0 - 1,5 M) est additionnée, et le milieu est agité à cette température pendant 1 heure, puis ramenée à 0°C et traitée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le résidu obtenu est dissous dans 50 mL de THF puis 6,5 mL (6,5 mmol) d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium est additionnée. Après 30 minutes d'agitation et le traitement usuel, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 200 mg ; R = 18 %).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO): 0,82 (t, 6H, J = 7,5 Hz); 0,89 (t, 3H, J = 7,4 Hz); 1,41-1,53 (m, 4H); 2,41 (q, 2H, J = 7,4 Hz); 2,83 (s, 4H); 4,01 (s, 1H); 4,41 (t, 2H, J = 8 Hz); 4,45 (t, 2H, J = 8 Hz); 4,94-4,98 (m, 2H); 6,31 (d, 1H, J = 15,0 Hz); 6,46 (d, 1H, J = 11,0 Hz); 7,08-7,29 (m, 7H); 7,42-7,45 (m, 1H).

## 20 EXEMPLE 2

(E)-6-/3-{3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzoyloxy)-phenyl]-I,I,I-trifluoro-2-trifluorométhyl-oct-5-en-3-ol-2-ol

a) 3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzaldéhyde

25 De manière analogue à l'exemple 1g, par réaction de 42,7 g (0,275 mol) de *tert*-butyldiméthylchlorosilane avec 30,5 g (0,2 mol) de 3-hydroxybenzaldéhyde et (20,4 g, 0,3 mol) d'imidazole. Après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane SO), une huile jaune est obtenue (m= 55,9 g ; R= 95%).

30 b) 1-[3-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-phenyl]-propan-1-ol

50 g (0,21 mol) de 3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzaldéhyde sont dissous dans 500 mL d'éther éthylique et le mélange est refroidi à 0°C. 80 mL (0,24 mol) d'une solution de bromure d'éthylmagnésium 3,0 M sont additionnés lentement, et le mélange est agité



pendant 5 heures. Après le traitement usuel, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant acétate d'éthyle 20 / heptane 80). Une huile incolore est obtenue (m = 45,8 g ; R = 82%).

5 c) 1-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-propan-1-one

De manière analogue à l'exemple 1j, par réaction de 45 g (0,17 mol) de 1-[3-(*tert*-butyldimethyl-silanyloxy)-phenyl]-propan-1-ol avec (148 g, 1,7 mol) de dioxyde de manganèse. Une huile jaune est obtenue (m = 45 g, R = 100%).

10 d) (E)-3-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-pent-2-énoate d'éthyle

22,5 mL (113 mmol) de phosphonoacétate de triéthyle sont dissous dans 100 mL de THF. 4,5 g (113 mmol) d'hydruure de sodium 60% sont alors ajoutés, et le milieu est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Une solution de 20 g (75,6 mmol) de 3-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-propan-1-one dans 100 mL de THF est alors additionnée goutte à goutte. Le milieu est agité pendant 6 heures, puis traité avec de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle 10 - heptane 90). Une huile jaune est obtenue (m = 7,6 g ; R = 30 %).

e) (E)-3-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-pent-2-en-1-ol

20 De manière analogue à l'exemple 1e, par réaction de 7,6 g (23 mmol) de (E)-3-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-pent-2-énoate d'éthyle avec 1,05 g (25 mmol) d'aluminohydruure de lithium. Une huile incolore est obtenue (m = 6,7 g ; R = 100%).

f) (E)-3-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-pent-2-en-1-al

25 De manière analogue à l'exemple 1j, par réaction de 6,7 g (23 mmol) de (E)-3-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-pent-2-en-1-ol avec 10 g (115 mmol) de dioxyde de manganèse. Une huile jaune est obtenue (m = 4,7 g ; R = 71%).

g) *tert*-Butyl-[3-((E)-4,4-dibromo-1-éthyl-buta-1,3-dienyl)-phenoxy]-dimethyl-silane

30 1,17 g (18 mmol) de poudre de zinc, 4,7 g (18 mmol) de triphenylphosphine et 5,9 g (18 mmol) de tetrabromure de carbone sont agités pendant 45 minutes dans 150 mL de dichlorométhane. Une solution de 2,6 g (9 mmol) (E)-3-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-pent-2-en-1-al dans 10 mL de dichlorométhane est additionnée goutte

à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure, puis extrait avec un mélange d'eau et de dichlorométhane. Le résidu est filtré sur une colonne de silice (éluant dichlorométhane). Une huile jaune est obtenue ( $m = 3,3 \text{ g}$  ;  $R = 83\%$ ).

5 h) *tert*-Butyl-[3-((E)-1-ethyl-but-1-en-3-ynyl)-phenoxy]-dimethyl-silane

3,2 g (7,2 mmol) de *tert*-butyl-[3-((E)-4,4-dibromo-1-ethyl-buta-1,3-dienyl)-phenoxy]-dimethyl-silane sont dissous dans 50 mL et le mélange est refroidi à  $-78^{\circ}\text{C}$ . 5,7 mL (14,4 mmol) d'une solution de butyllithium 2,5 M sont additionnés et le milieu est agité pendant 2 heures, puis est traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le  
10 résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue ( $m = 1,0 \text{ g}$  ;  $R = 49\%$ ).

i) 3-((E)-1-Ethyl-but-1-en-3-ynyl)-phenol

1 g (3,5 mmol) de *tert*-butyl-[3-((E)-1-ethyl-but-1-en-3-ynyl)-phenoxy]-dimethyl-silane  
15 sont dissous dans 50 mL de THF, et 3,8 mL (38 mmol) d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium 1,0 M sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu est agité pendant 30 minutes, puis traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Une huile jaune est obtenue ( $m = 690 \text{ mg}$  ;  $R = 100 \%$ ).

20 j) Benzoate de 2-benzoyloxymethyl-5-[3-((E)-1-ethyl-but-1-en-3-ynyl)-phenoxy-methyl]-benzyle

610 mg (3,5 mmol) 3-((E)-1-éthyl-but-1-en-3-ynyl)-phenol sont dissous dans 80 mL de DMF. 150 mg (3,7 mmol) d'hydru de sodium sont ajoutés, et le milieu est agité à température ambiante. 1,5 g (6,2 mmol) de benzoate de 2-benzoyloxymethyl-5-  
25 bromomethyl-benzyle sont alors ajoutés, et le milieu est agité pendant 2 heures. Après le traitement usuel et purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, une huile incolore est obtenue ( $m = 1,66 \text{ g}$  ;  $R=88\%$ ).

k) 1-(3,4-Bis-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-benzyloxy)-3-((E)-1-ethyl-but-1-en-3-ynyl)-benzene  
30

1,6 g (3 mmol) de benzoate de 2-benzoyloxymethyl-5-[3-((E)-1-ethyl-but-1-en-3-ynyl)-phenoxy-methyl]-benzyle sont dissous dans 15 mL d'une solution de carbonate de potassium 2% dans du méthanol. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures, puis

traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium, et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Le résidu obtenu est dissous dans 20 mL de DMF anhydre, et 900 mg (6 mmol) de *tert*butyldiméthylchlorosilane et 450 mg (6,6 mmol) d'imidazole sont ajoutés. Le milieu est agité pendant 10 heures à température ambiante. Après le traitement usuel, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane 85 - acétate d'éthyle 85). Une huile orange est obtenue ( $m = 1,16$  g ;  $R = 70$  %).

1) (E)-6-{3-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzyloxy]-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-oct-5-en-3-yn-2-ol

1,16 g (2,1 mmol) de 1-(3,4-bis-*tert*-butyldiméthylsilyloxyméthyl-benzyloxy)-3-((E)-1-ethylbut-1-en-3-ynyl)-benzene est dissous dans 30 mL de THF anhydre, et le mélange est refroidi à  $-78^{\circ}\text{C}$ . 930  $\mu\text{L}$  (2,3 mmol) d'une solution de butyllithium 2,5 M sont additionnés goutte à goutte, et le milieu est agité pendant 15 minutes. Un flux d'hexafluoroacétone (gaz) est passé dans la solution pendant 10 minutes, et le milieu réactionnel est traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane 80 - acétate d'éthyle 20). Une huile jaune est obtenue ( $m = 1,35$  g ;  $R = 89$  %).

m) (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-oct-5-en-3-yn-2-ol

De manière analogue à l'exemple 2i, par réaction de 350 mg (0,5 mmol) de (E)-6-{3-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-benzyloxy]-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-oct-5-en-3-yn-2-ol avec 1,2 mL (1,2 mmol) d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium 25 1,0 M. Une huile incolore est obtenue ( $m = 210$  mg ;  $R = 80$  %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz); 2,72 (q, 2H,  $J = 7,4$  Hz); 4,74 (s, 4H); 5,05 (s, 2H); 5,69 (s, 1H); 6,91-7,01 (m, 3H); 7,24 (m, 1H); 7,37 (s, 2H); 7,42 (s, 1H).

### **EXEMPLE 3**

(3E,5E)-6-{3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-oct-3,5-dien-2-ol

a) (3E,5E)-6-{3-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-benzyloxy]-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol

135 mg (3,55 mmol) d'aluminohydrure de lithium sont dissous dans 10 mL de THF anhydre. 385 mg (7,1 mmol) de méthylate de sodium sont ajoutés, et le mélange est agité à  
 5 température ambiante pendant 10 minutes. Une solution de 860 mg (1,2 mmol) de (E)-6-{3-[3,4-bis-(*tert*butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-benzyloxy]-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-oct-5-en-3-yn-2-ol (décrit à l'exemple 2l) dans 7 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu est chauffé à reflux pendant 2 heures, puis traité par  
 10 addition successive de 120 µL d'eau, 120 µL de NaOH 15% et 35 µL d'eau. Après filtration, une épaisse huile jaunâtre est obtenue (m = 650 mg ; R = 76 %).

b) (3E,5E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol

De manière analogue à l'exemple 2m, par réaction de 640 mg (0,89 mmol) de (3E,5E)-6-{3-[3,4-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-benzyloxy]-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol avec 2,1 mL (2,1 mmol) d'une solution de fluorure de  
 15 tetrabutylammonium 1,0 M. Une huile incolore est obtenue (m = 260 mg ; R = 60 %).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO): 1,10 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 2,65 (q, 2H, J = 7,4 Hz); 4,55 (t, 4H, J = 5,2 Hz); 5,08-5,17 (m, 4H); 6,05 (d, 1H, J = 15,1 Hz); 6,64 (d, 1H, J = 11,2 Hz); 6,96 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 11,2 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz); 7,08-7,51 (m, 6H); 8,27 (s, 1H).  
 20

#### **EXEMPLE 4**

(E)-6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-oct-5-en-3-yn-2-ol  
 25

a) (E)-1-(3-{2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-4,4-dibromo-1-ethyl-buta-1,3-diene

De manière analogue à l'exemple 2g, par réaction de 9 g (16,3 mmol) de (E)-3-(3-{2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-pent-2-enal (préparé à l'exemple 1j) avec 2,1 g (32,5 mmol) de poudre de zinc, 8,5 g (32,5 mmol) de triphenylphosphine et 108 g (32,5 mmol) de tetrabromure de carbone. Une huile jaune est  
 30 obtenue (m = 11,3 g ; R = 98%).

b) (E)-1-(3-{2-[3,4-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-1-ethyl-but-1-en-3-yne

De manière analogue à l'exemple 2 h, par réaction de 11,3 g (15,9 mmol) de (E)-1-(3-{2-[3,4-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-4,4-dibromo-1-ethyl-buta-1,3-diene avec 128 mL (32 mmol) d'une solution de butyllithium 2,5 M. Une huile jaune est obtenue (m = 85 g ; R = 97%).

c) (E)-6-(3-{2-[3,4-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-oct-5-en-3-yn-2-ol

De manière analogue à l'exemple 21, par réaction de 5 g (9,1 mmol) de (E)-1-(3-{2-[3,4-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-1-ethyl-but-1-en-3-yne avec 4 mL (10 mmol) d'une solution de butyllithium 2,5 M et un flux d'hexafluoroacetone. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune (m = 3,7 g ; R = 57 %).

d) (E)-6-(3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl)-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-oct-5-en-3-yn-2-ol

De manière analogue à l'exemple 2m, par réaction de 1 g (1,4 mmol) de (E)-6-(3-{2-[3,4-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-oct-5-en-3-yn-2-ol avec 3,3 mL (3,3 mmol) d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium 1,0 M. Un solide jaunâtre est obtenu (PF = 123°C ; m = 570 mg ; R = 84 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDC<sub>3</sub>): 1,05 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 2,75 (q, 2H, J = 7,5 Hz); 2,92 (s, 4H); 4,69 (s, 4H); 5,67 (s, 1H); 7,05-7,31 (m, 7H).

### EXEMPLE 5

(3E,5E)-6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol

a) (3E,5E)-6-(3-{2-[3,4-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol

De manière analogue à l'exemple 3a, par réaction de 2,5 g (3,5 mmol) de (E)-6-(3-(2-[3,4-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl)-phenyl)-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-oct-5-en-3-yn-2-ol (décrit à l'exemple 4c) avec 400 mg (10,4 mmol) d'aluminohydrure de lithium et 1,13 g (21 mmol) de méthylate de sodium. Une huile jaune  
 5 est obtenue (m = 1,27 g ; R = 51 %).

b) (3E,5E)-6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol

De manière analogue à l'exemple 2m, par réaction de 1,2 g (1,67 mmol) de (3E,5E)-6-(3-{2-[3,4-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl}-phenyl)-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol avec 4 mL (4 mmol) d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium 1,0 M. Un solide blanc est obtenu (PF = 104°C ; m = 715 mg ; R = 87 %).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO): 1,02 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 2,66 (q, 2H, J = 7,5 Hz); 2,93 (s, 4H); 4,71  
 15 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 5,79 (d, 1H, J = 15,0 Hz); 6,24 (d, 1H, J = 11,0 Hz); 7,08-7,30 (m, 5H).

## **EXEMPLE 6 : EXEMPLES DE FORMULATION**

20

### 1) VOIE ORALE

(a) On prépare la composition suivante sous la forme d'un comprimé de 0,2 g

Composé de l'exemple 1 .....	0,005 g
Amidon pré-gélatinisé .....	0,065 g
25 Cellulose microcristalline .....	0,075 g
Lactose .....	0,050 g
Stéarate de magnésium .....	0,005 g

Pour le traitement de l'ichtyose, on administre à un individu adulte 1 à 3 comprimés par  
 30 jour pendant 1 à 12 mois selon la gravité du cas traité.

(b) On prépare une suspension buvable, destinée à être conditionnée en ampoules de 5 ml

Composé de l'exemple 2 .....

0,050 mg
----------

	Glycérine .....	0,500 g
	Sorbitol à 70 % .....	0,500 g
	Saccharinate de sodium .....	0,010 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle .....	0,040 g
5	Arôme q.s.	
	Eau purifiée q.s.p .....	5 ml

Pour le traitement de l'acné, on administre à un individu adulte 1 ampoule par jour pendant 1 à 12 mois selon la gravité du cas traité.

10

(c) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

	Composé de l'exemple 4 .....	0,0001 mg
	Amidon de maïs .....	0,060 g
	Lactose q.s.p. ....	0,300 g

15 Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

Dans le traitement du psoriasis, on administre à un individu adulte, 1 gélule par jour pendant 1 à 12 mois.

20 (d) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

	Composé de l'exemple 5 .....	0,02mg
	Cyclosporine .....	0,050 g
	Amidon de maïs .....	0,060 g
	Lactose q.s.p. ....	0,300 g

25 Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

Dans le traitement du psoriasis, on administre à un individu adulte, 1 gélule par jour pendant 1 à 12 mois.

## 30 2) VOIE TOPIQUE

(a) On prépare la crème Eau-dans l'Huile non ionique suivante :

	Composé de l'exemple 3 .....	0,100 g
--	------------------------------	---------

	Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles raffinés, vendu par la Société BDF sous la dénomination "Eucérine anhydre" .....	39,900 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle .....	0,075 g
	Parahydroxybenzoate de propyle .....	0,075 g
5	Eau déminéralisée stérile q.s.p. ....	100,000 g

Cette crème est appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 1 à 12 mois.

(b) On prépare un gel en réalisant la formulation suivante :

10	Composé de l'exemple 1 .....	0,001 g
	Erythromycine base .....	4,000 g
	Butylhydroxytoluène .....	0,050 g
	Hydroxypropylcellulose vendue par la société Hercules sous le nom de "KLUCEL HF" .....	2,000 g
15	Ethanol (à 95°) q.s.p. ....	100,000 g

Ce gel est appliqué sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

20 (c) On prépare une lotion antiséborrhéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 2 .....	0,030 g
	Propylène glycol .....	5,000 g
	Butylhydroxytoluène .....	0,100g
25	Ethanol (à 95°) q.s.p. ....	100,000 g

Cette lotion est appliquée deux fois par jour sur un cuir chevelu séborrhéique et on constate une amélioration significative dans un délai compris entre 2 et 6 semaines.

30 (d) On prépare une composition cosmétique contre les effets néfastes du soleil en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 2 .....	1,000 g
--	------------------------------	---------



	Benzylidène camphre .....	4,000 g
	Triglycérides d'acides gras .....	31,000 g
	Monostéarate de glycérol .....	6,000 g
	Acide stéarique .....	2,000 g
5	Alcool cétylique .....	1,200 g
	Lanoline .....	4,000 g
	Conservateurs .....	0,300 g
	Propylène glycol .....	2,000 g
	Triéthanolamine .....	0,500 g
10	Parfum .....	0,400 g
	Eau déminéralisée q.s.p. ....	100,000 g

Cette composition est appliquée quotidiennement, elle permet de lutter contre le vieillissement photoinduit.

15

(e) On prépare la crème Huile dans l'Eau non ionique suivante :

	Composé de l'exemple 3 .....	0,500 g
	Acide rétinolique .....	0,020 g
	Alcool cétylique .....	4,000 g
20	Monostéarate de glycérol .....	2,500 g
	Parahydroxybenzoate de propyle .....	0,075 g
	Stéarate de PEG 50 .....	2,500 g
	Beurre de Karité .....	9,200 g
	Propylène glycol .....	2,000 g
25	Parahydroxybenzoate de méthyle .....	0,075 g
	Eau déminéralisée stérile q.s.p. ....	100,000g

Cette crème est appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 jours pour traitement d'attaque et indéfiniment pour entretien.

30

(f) On prépare un gel topique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 4 .....	0,050 g
--	------------------------------	---------

Ethanol .....	43,000 g
$\alpha$ -tocophérol .....	0,050 g
Polymère carboxyvinylique vendu sous la dénomination	
“Carbopol 941” par la société “Goodrich” .....	0,500 g
5 Triéthanolamine en solution aqueuse à 20 % en poids. ....	3,800 g
Eau .....	9,300 g
Propylène glycol qsp. ....	100,000 g

10 Ce gel est appliqué dans le traitement de l'acné 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

(g) On prépare une lotion capillaire anti-chute et pour la repousse des cheveux en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Composé de l'exemple 3 .....	0,05 g
15 Composé vendu sous la dénomination “Minoxidil” .....	1,00 g
Propylène glycol .....	20,00g
Ethanol .....	34,92 g
Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400) .....	40,00 g
Butylhydroxyanisole .....	0,01 g
20 Butylhydroxytoluène .....	0,02 g
Eau qsp .....	100,00 g

On applique cette lotion 1 à 2 fois par jour pendant 3 mois sur un cuir chevelu ayant subi une chute de cheveu et indéfiniment pour traitement d'entretien.

25

(h) On prépare une crème anti-acnéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Composé de l'exemple 5 .....	0,050 g
Acide rétinoïque .....	0,010 g
Mélange de Stérates de glycérol et de polyéthylène glycol (75 moles)	
30 vendu sous le nom de “Gelot 64” par la société “GATTEFOSSE” .....	15,000 g
Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyde d'éthylène	
vendue sous le nom de “Labrafil M2 130 CS”	
par la société “GATTEFOSSE” .....	8,000 g

	Perhydrosqualène .....	10,000 g
	Conservateurs .....	qs
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400) .....	8,000 g
	Sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétracétique .....	0,050 g
5	Eau purifiée qsp .....	100,000 g

Cette crème est appliquée sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois 10 par jour pendant 6 à 12 semaines.

10	(i) On prépare une crème huile dans l'eau en réalisant la formulation suivante :	
	Composé de l'exemple 4 .....	0,020 g
	17-valérate de bétaméthasone .....	0,050 g
	S-carboxyméthyl cystéine .....	3,000 g
	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène)	
15	vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS" .....	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde	
	d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la société	
	"ATLAS" .....	1,800 g
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la	
20	dénomination de "Géléol" par la société "GATTEFOSSE" .....	4,200 g
	Propylène glycol .....	10,000 g
	Butylhydroxyanisole .....	0,010 g
	Butylhydroxytoluène .....	0,020 g
	Alcool cétostéarylique .....	6,200 g
25	Conservateurs .....	18,000 g
	Perhydrosqualène .....	4,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la	
	dénomination de "Miglyol 8 12" par la société "DYNAMIT NOBEL"	
	Triéthanolamine (99 % en poids) .....	2,500 g
30	Eau q.s.p. ....	100,000 g

Cette crème est appliquée 2 fois par jour sur une peau atteinte de dermatose inflammatoire pendant 30 jours.

(i) On prépare la crème de type huile dans l'eau suivante :

	Acide lactique .....	5,000 g
	Composé de l'exemple 1 .....	0,020 g
5	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS" .....	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la société "ATLAS" .....	1,800 g
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Geleol" par la société "GATTEFOSSE" .....	4,200 g
10	Propylène glycol .....	10,000 g
	Butylhydroxyanisole .....	0,010 g
	Butylhydroxytoluène .....	0,020 g
	Alcool cétostéarylique .....	6,200 g
15	Conservateurs .....	q.s.
	Perhydrosqualène .....	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 8 12" par la société "DYNAMIT NOBEL" .....	4,000 g
	Eau q.s.p. ....	100,000 g
20	Cette crème est appliquée 1 fois par jour, elle aide à lutter contre le vieillissement qu'il soit photoinduit ou chronologique.	

(k) On prépare l'onguent anhydre suivant :

25	Composé de l'exemple 1 .....	5,000 g
	Huile de vaseline .....	50,00 g
	butylhydrotoluène .....	0,050 g
	vaseline blanche. ....	qs 100 g
30	Cet onguent est appliqué 2 fois par jour sur une peau atteinte de dermatose squameuse pendant 30 jours.	

### 3) VOIE INTRALESIONNELLE

(a) On prépare la composition suivante :

Composé de l'exemple 2 ..... 0,002 g

Oléate d'éthyle. .... qs 10 g

- 5 Dans le traitement du mélanome malin, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

(b) On prépare la composition suivante :

Composé de l'exemple 1 ..... 0,050 g

- 10 Huile d'olive ..... qs 2 g

Dans le traitement du carcinome basocellulaire, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

- 15 (c) On prépare la composition suivante :

Composé de l'exemple 3 ..... 0,1 mg

Huile de sésame ..... qs 2 g

- 20 Dans le traitement du carcinome spinocellulaire, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

(d) On prépare la composition suivante :

Composé de l'exemple 4 ..... 0,001 mg

Benzoate de méthyle ..... qs 10 g

25

Dans le traitement du carcinome du colon, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

#### 4) VOIE INTRAVEINEUSE

- 30 (a) On prépare l'émulsion lipidique injectable suivante :

Composé de l'exemple 4 ..... 0,001 mg

Huile de soja ..... 10,000 g

Phospholipide d'œuf ..... 1,200 g

Glycérine ..... 2,500 g  
 Eau pour injectable q.s.p ..... 100,000 g

Dans le traitement du psoriasis, on injecte la composition à un individu adulte à une  
 5 fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

(b) On prépare l'émulsion lipidique injectable suivante :

Composé de l'exemple 1 ..... 0,010g  
 Huile de coton ..... 10,000 g  
 10 Lécithine de soja ..... 0,750 g  
 Sorbitol ..... 5,000 g  
 DL,α Tocophérol ..... 0,100 g  
 Eau pour injectable q.s.p ..... 100,000 g

15 Dans le traitement de l'ichtyose, on injecte la composition à un individu adulte à une  
 fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

(c) On prépare l'émulsion lipidique injectable suivante :

Composé de l'exemple 2 ..... 0,001 g  
 20 Huile de soja ..... 15,000 g  
 Monoglycérides acétylés ..... 10,000 g  
 Pluronic F-108 ..... 1,000 g  
 Glycérol ..... 2,500 g  
 Eau pour injectable q.s.p ..... 100,000 g

25

Dans le traitement de la leucémie, on injecte la composition à un individu adulte à une  
 fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

(d) On prépare la composition micelle mixte suivante :

30 Composé de l'exemple 2 ..... 0,001 g  
 Lécithine ..... 16,930 g  
 Acide glycocholique ..... 8,850 g  
 Eau pour injectable q.s.p ..... 100,000 g

Dans le traitement du mélanome malin, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

- 5 (e) On prépare la composition de cyclodextrine suivante :

Composé de l'exemple 3 ..... 0,1 mg  
 pycyclodextrine ..... 0,100 g  
 Eau pour injectable q.s.p ..... 10,000 g

- 10 Dans le traitement du rejet de greffe, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

- (f) On prépare la composition de cyclodextrine suivante :

Composé de l'exemple ..... 0,010 g  
 15 2-hydroxypropylcyclodextrine ..... 0,100 g  
 Eau pour injectable q.s.p ..... 10,000 g

Dans le traitement du cancer du rein, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

20

**EXEMPLE 7 : Exemple de test d'évaluation de l'activité biologique des composés de l'invention : Potentiel de transactivation**

- 25 L'activité agoniste VDR peut être testée sur la lignée cellulaire HeLa, par cotransfection d'un vecteur d'expression du récepteur VDR humain et du plasmide rapporteur p240Hase-CAT qui contient la région - 1399 à +76 du promoteur de la 24-hydroxylase de rat, clonée en amont de la phase codante du gène de la chloramphénicol-acétyl-transférase (CAT). 18 heures après co-transfection, le produit test est ajouté dans le milieu. Après 18 heures de  
 30 traitement, le dosage de l'activité CAT des lysats cellulaires est effectuée par un test Elisa (Enzyme Linked Immuno Sorbent Essay, test commercialisé par Roche Molecular Biochemicals). L'activité agoniste peut être caractérisée dans ce système de cotransfection,

par la détermination de la dose nécessaire pour atteindre 50 % de l'activité maximale du produit (AC50).

**Tableau 1**

Composé	AC50 nM
Exemple 1	39
Exemple 59 de D1	124
Exemple 2	77
Exemple 80 de D1	746
Exemple 3	7
Exemple 92 de D1	79
Exemple 4	16
Exemple 80 de D1	746
Exemple 5	3
Exemple 60 de D1	319

Chaque composé selon l'invention a été comparé au composé structuellement le plus proche protégé dans la demande de brevet WO 00/26167 (D1). Pour faciliter la comparaison, les structures des composés de l'invention et des exemples comparatifs de D1 sont regroupées sur les figures 5 et 6. Les résultats montrent l'activité significativement plus forte des composés de l'invention par rapport aux composés de D1. Une différence entre deux valeurs d'AC50 est considérée comme significative si elle est au moins d'un facteur 3, préférentiellement d'un facteur 5 et plus préférentiellement d'un facteur 10 .



**EXEMPLE 8 : Exemple de test d'évaluation de l'activité biologique des composés de l'invention : Activité sur la prolifération des kératinocytes humains**

Il est connu que la 1,25-dihydroxyvitamine D3, appelée calcitriol et correspondant à la vitamine D naturelle inhibe la prolifération des kératinocytes humain en culture. La méthode utilisée est la suivante : les kératinocytes humains normaux sontensemencés à basse densité dans une plaque 24 puits. Après 4 heures, les composés à tester sont ajoutés au milieu de culture. Après 5 jours de culture, la prolifération des kératinocytes est déterminée par incorporation de 5-bromo-2' deoxyuridine (BrdU) dans l'ADN. La quantité de BrdU incorporée est ensuite quantifiée en utilisant le test Elisa (Enzyme Linked Immuno Sorbent Essay, test commercialisé par Roche Molecular Biochemicals).

L'effet inhibiteur sur la prolifération des kératinocytes, des composés selon l'invention, et du calcitriol utilisé comme composé de référence, est résumé dans le tableau II suivant. La valeur  $IC_{50}$  indique la concentration en composé testé pour laquelle le composé inhibe de 50% la prolifération des kératinocytes.

Ces résultats permettent de mettre en évidence pour les composés selon l'invention une activité inhibitrice sur la prolifération des kératinocytes dans les mêmes gammes de valeur que celle du calcitriol (vitamine D naturelle). Par ailleurs les résultats montrent des différences significatives entre les composés selon l'invention et les composés structurellement les plus proches de D1. Une différence est considérée comme significative entre deux valeurs d'AC50 si elle est au moins d'un facteur 3, préférentiellement d'un facteur 5 et plus préférentiellement d'un facteur 10.

**Tableau II**

Composé	Inhibition de la prolifération IC 50* (nM)
Calcitriol	14
Exemple 1	45
Exemple 59 de D1	1029

Exemple 2	153
Exemple 80 de D1	> 10000 (non actif)

Exemple 3	35
Exemple 92 de D1	99

Exemple 4	29
Exemple 80 de D 1	> 10000 (non actif)

Exemple 5	8
Exemple 60 de D1	1506

5 \* Concentration pour laquelle on obtient 50 % d'inhibition de la prolifération des kératynocytes.

**EXEMPLE 9 : Exemple de test d'évaluation de l'activité biologique des composés de l'invention : Activité sur la différenciation des cellules HL60.**

10

Le Calcitriol induit la différenciation des cellules de leucémie promyélocytaire (HL60) en monocytes/macrophages. Cet effet inducteur de différenciation est un marqueur bien caractérisé de l'activité Vitamine D cellulaire. Un des produits antimicrobien le plus important des macrophages, est le peroxyde d'hydrogène, qui peut être analysé  
15 expérimentalement par la réduction du NBT (Nitroblue Tetrazolium).

15

La méthode utilisée est la suivante : Les cellules HL60 sontensemencées dans des plaques 6 puits puis traitées immédiatement avec les composés à tester. Après 4 jours de culture, les cellules sont incubées avec du TPA ester de phorbol et le NBT pendant une courte  
20 période et les cellules différenciées, c.a.d, positives au NBT, sont comptabilisées.

20

L'effet inducteur de la différenciation sur les cellules HL60, des composés selon l'invention ainsi que celui du composé de référence le calcitriol est explicité dans le tableau III ci-dessous.

25

**Tableau III**

Composé	Activation de la différenciation
	AC 50" (nM)
Calcitriol	7 (n = 5)
Exemple 1	56 (n = 3)
Exemple 59 de D1	310
Exemple 3	7 (n = 2)
Exemple 5	5 (n = 2)

\* Concentration pour laquelle on obtient 50% de la réponse maximale d'activation de la différenciation.

Ces résultats montrent que les exemples 3 et 5 selon l'invention présentent une activité d'induction de la différenciation sur les cellules HL60 similaire à celle de Calcitriol.

**EXEMPLE 10 : Exemple de test d'évaluation de l'activité biologique des composés de l'invention : Induction "in vivo" de la 24-Hydroxylase chez la souris SKH**

10

La 24-Hydroxylase est un enzyme cytochrome P450 qui hydroxyle la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (Calcitriol) en position 24 résultant en un métabolite la la, 24, 25-trihydroxyvitamin D3. Il a été montré par Voorhees and al. (JID 1997.108 : 513-518) que l'expression du gène de la 24-Hydroxylase était induit par le calcitriol dans la peau humaine.

15

Par conséquent, l'activité agoniste aux récepteurs de la vitamine D des composés de l'invention peut être évaluée "in vivo" par induction de la 24-Hydroxylase chez la souris SKH.

20

La méthode utilisée est la suivante : Des souris XII reçoivent une application topique unique d'un composé à tester en solution dans l'éthanol à des concentrations croissantes.

Un volume de 50 µl du produit à tester ou du véhicule seul est appliqué sur le dos des souris à l'aide d'une pipette.

5 D'autres souris SKH reçoivent une application topique unique de Calcitriol en solution dans l'éthanol à des concentrations croissantes. Un volume de 50 µl du produit à tester ou du véhicule seul est appliqué sur le dos des souris à l'aide d'une pipette.

8 heures après l'application topique, les souris sont euthanasiées, la peau traitée est prélevée et l'épiderme est séparé du derme. La quantification de l'ARNm de la 24-Hydroxylase est réalisée par PCR semi quantitative. Les résultats sont normalisés par rapport à l'expression de l'ARNm de GAPDH et les valeurs pour les différentes concentrations de Calcitriol testées et, pour les différents composés de l'invention testés, sont exprimés en facteur d'induction par rapport au Calcitriol.

15 Les résultats sont résumés dans le tableau IV suivant:

**Tableau IV : Expression de l'ARNm de la 24-Hydroxylase**

<b>Composé testé</b>	<b>Concentration % (poids/volume)</b>	<b>Facteur d'inductino Versus éthanol</b>
Calcitriol	0.0001	6.7
Calcitriol	0.001	10.3
Calcitriol	0.01	20.1
Calcitriol	0.1	26

20 Ces résultats montrent que le Calcitriol administré en application topique unique induit chez la souris de façon dose-dépendante l'expression de l'ARNm de la 24-hydroxylase dans l'épiderme.

25 L'activité biologique des composés de l'invention est évaluée par comparaison entre les facteurs d'inductions obtenus pour les composés de l'invention et les facteurs d'inductions obtenus pour le Calcitriol. Les résultats sont présentés dans le tableau V suivant :

Tableau V

Composé testé	Concentration % (poids/volume)	Induction en % vs Induction calcitriol Testé à 0.01 %
Calcitriol	0.01	100
Exemple 1	0.1	108
Exemple 2	0.01	58
Exemple 3	0.001	59
Exemple 4	0.01	89
Exemple 5	0.0003	106

Ainsi, ces résultats montrent que les exemples selon l'invention, présentent une activité  
5 comparable ou très supérieure (exemple 3 et 5) à celle du Calcitriol.

## REVENDICATIONS

1. Composés caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :
- 5 - (4E,6E)-7-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-oct-5-en-3-yn-2-ol,
- (3E,5E)-6-[3-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-oct-3,5-dien-2-ol,
- 10 - (E)-6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-oct-5-en-3-yn-2-ol,
- (3E,5E)-6-{3-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-phenyl}-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-oct-3,5-dien-2-ol,
- 15 ainsi que leurs isomères géométriques et les composés pour lesquels une ou plusieurs des fonctions hydroxyles sont protégées par un groupement protecteur de type  $-(C=O)-R$ , avec R représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical aryle ayant de 6 à 10 atomes de carbone, ou un radical aralkyle ayant de 7 à 11 atomes de carbone, le radical aryle ou le radical aralkyle pouvant être mono ou disubstitué
- 20 par un groupement hydroxy, par un groupement alkoxy ayant de 1 à 3 atomes de carbone, par un atome d'halogène, par une fonction nitro ou par une fonction amino.
2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que le radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone est choisi parmi un radical méthyle, éthyle, isopropyle, tertiobutyle ou hexyle.
- 25 3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que le radical aryle ayant de 6 à 10 atomes de carbone est choisi parmi un radical phényle ou naphthyle.
- 30 4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que le radical aralkyle ayant de 7 à 11 atomes de carbone est choisi parmi un radical benzyle ou méthyl-naphthyle.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'atome d'halogène est choisi parmi un atome de fluor, de brome ou de chlore.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 à titre de médicament.

5

7. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement :

- des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération telles que les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle ; des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Darrier, des kératodermies palmoplantaires, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou muqueux (buccal) ;
- des affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, telles que toutes les formes de psoriasis, qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ;
- des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides, le lymphome T, et les proliférations pouvant être induites par les ultraviolets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires, ainsi que les lésions précancéreuses cutanées telles que les kératoacanthomes ;
- des dermatoses immunes telles le lupus érythémateux, les maladies immunes bulleuses ou les maladies du collagène, telle la sclérodermie ;
- des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique ;
- des troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple ;
- des désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V., du vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique, des pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique ;
- des troubles de la cicatrisation ou des vergetures,

30

- des affections inflammatoires telles que l'arthrite, des affections d'origine virale au niveau cutané ou général, telle que le syndrome de Kaposi;
- des troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies;
- des états cancéreux ou précancéreux de cancers présentant ou pouvant être induits par des récepteurs de vitamine D, tels que le cancer du sein, la leucémie, les syndromes myélodysplasiques et les lymphomes, les carcinomes des cellules de l'épithélium malpighien et les cancers gastro-intestinaux, les mélanomes, et l'ostéosarcome ;
- de l'alopécie de différentes origines, notamment l'alopécie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements;
- des affections immunitaires, telles que les maladies auto-immunes, le diabète sucré de type 1, la sclérose en plaques, le lupus et les affections de type lupus, l'asthme, la glomérulonéphrite; des dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire, telles que le SIDA, du rejet immun; - des affections endocriniennes ;
- des affections caractérisées par une gestion anormale du calcium intracellulaire, des pathologies dans lesquelles le métabolisme calcique est impliqué, telle que l'ischémie musculaire;
- des carences en vitamine D et d'autres affections de l'homéostasie des minéraux dans le plasma et les os, tel que le rachitisme, l'ostéomalacie, l'ostéoporose, notamment dans le cas des femmes ménopausées, l'ostéodystrophie rénale, ou les troubles de la fonction parathyroïdienne;
- des affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant.

8. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5.

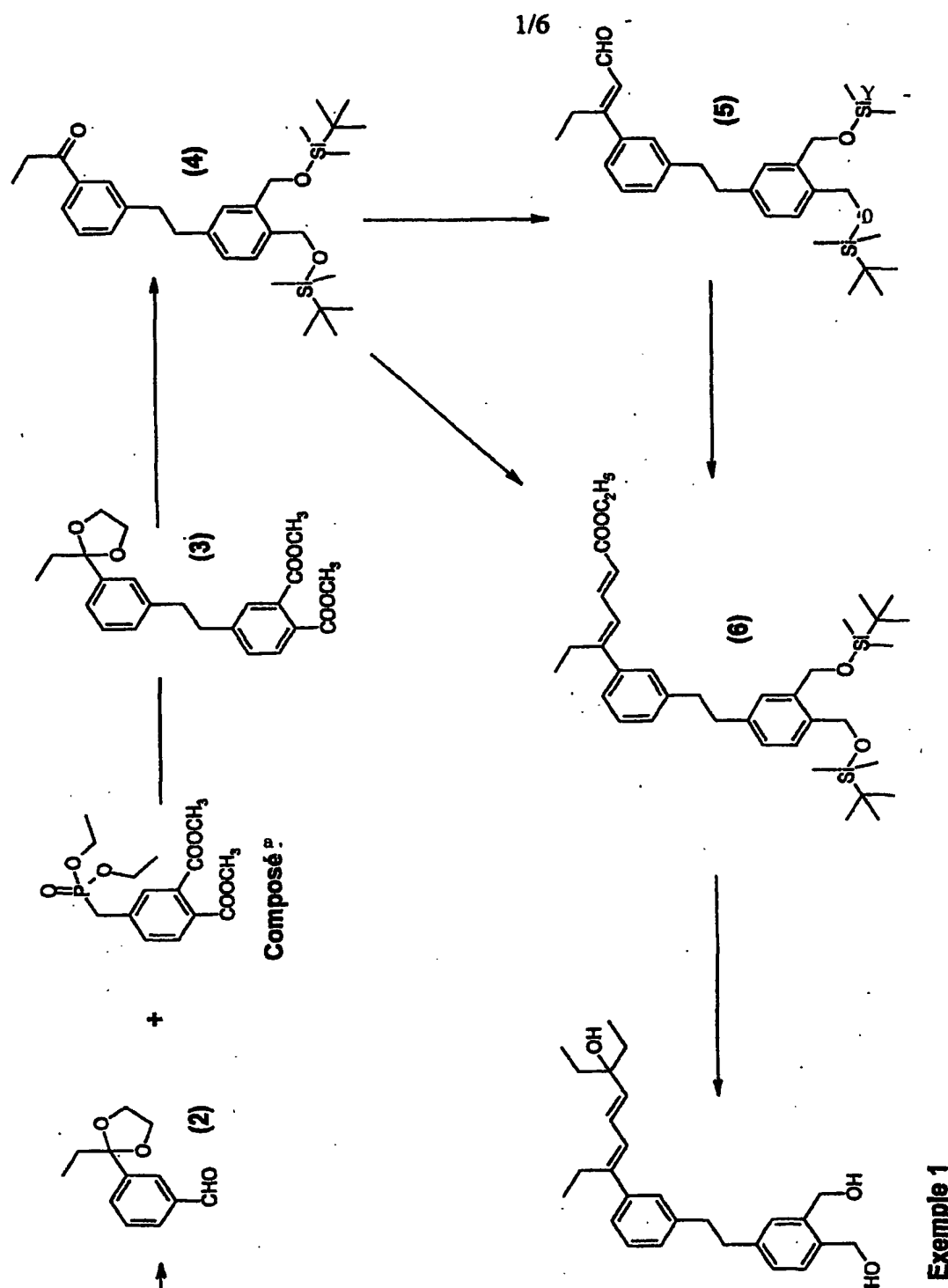
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon la revendication 1 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

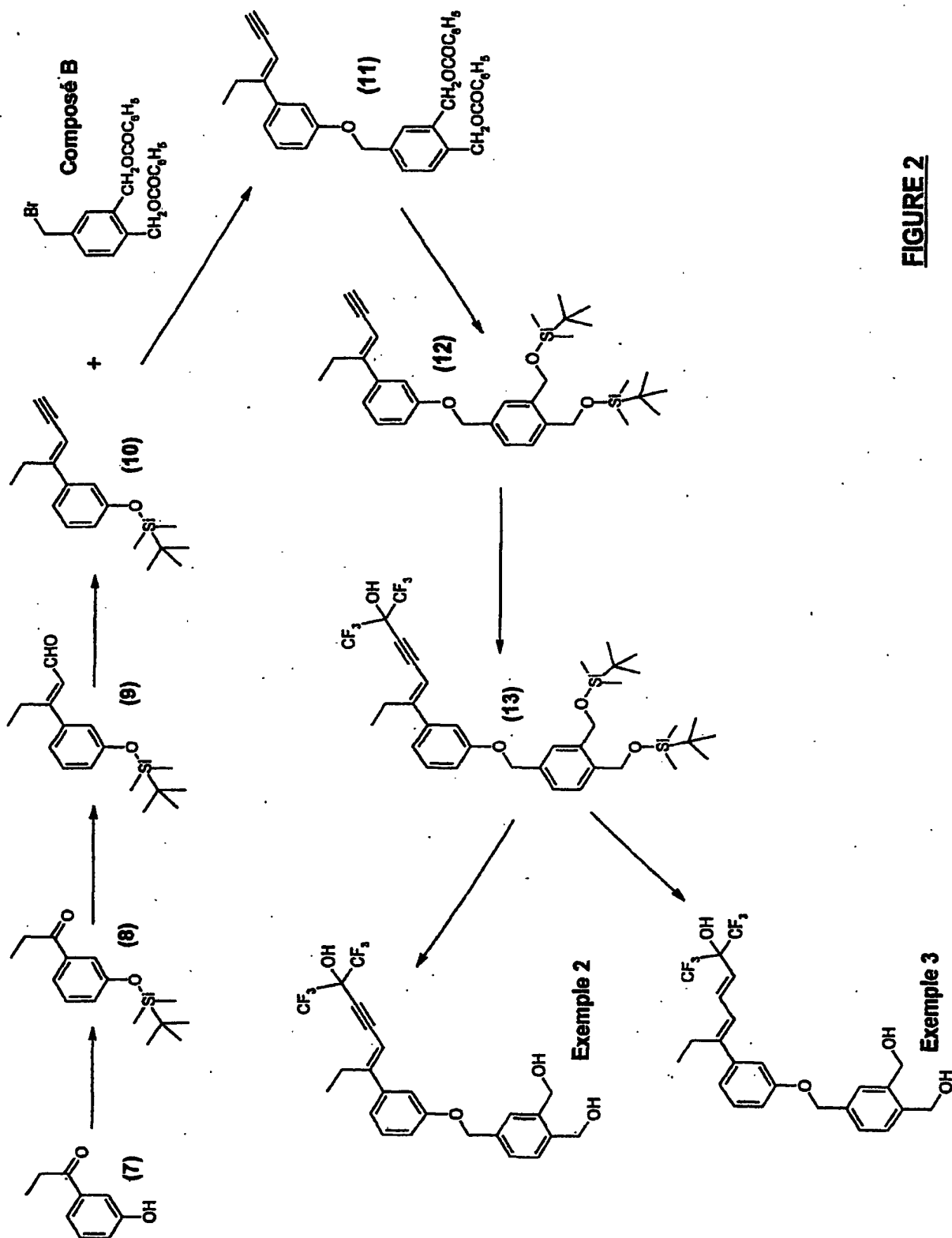


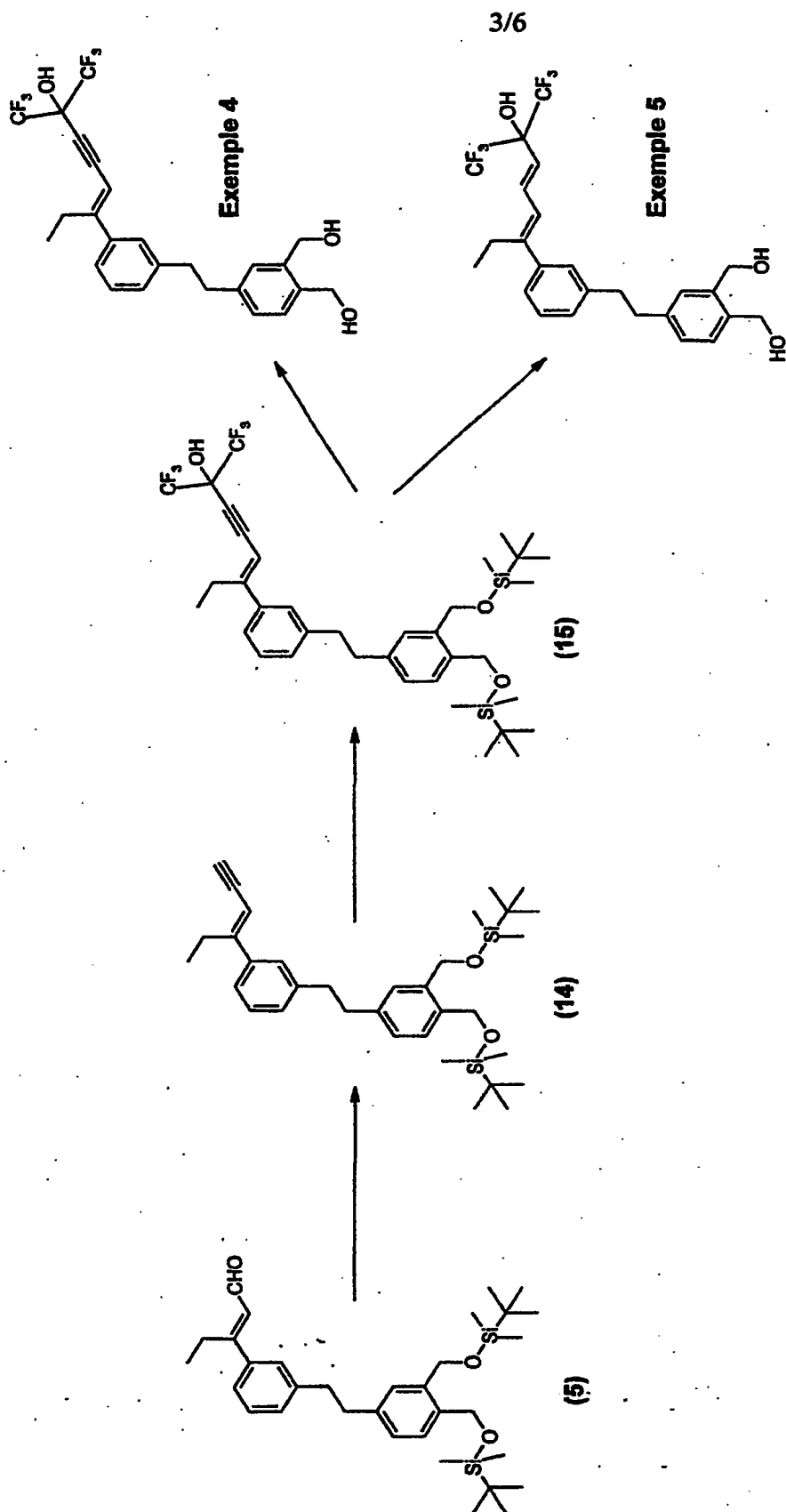
10. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5.

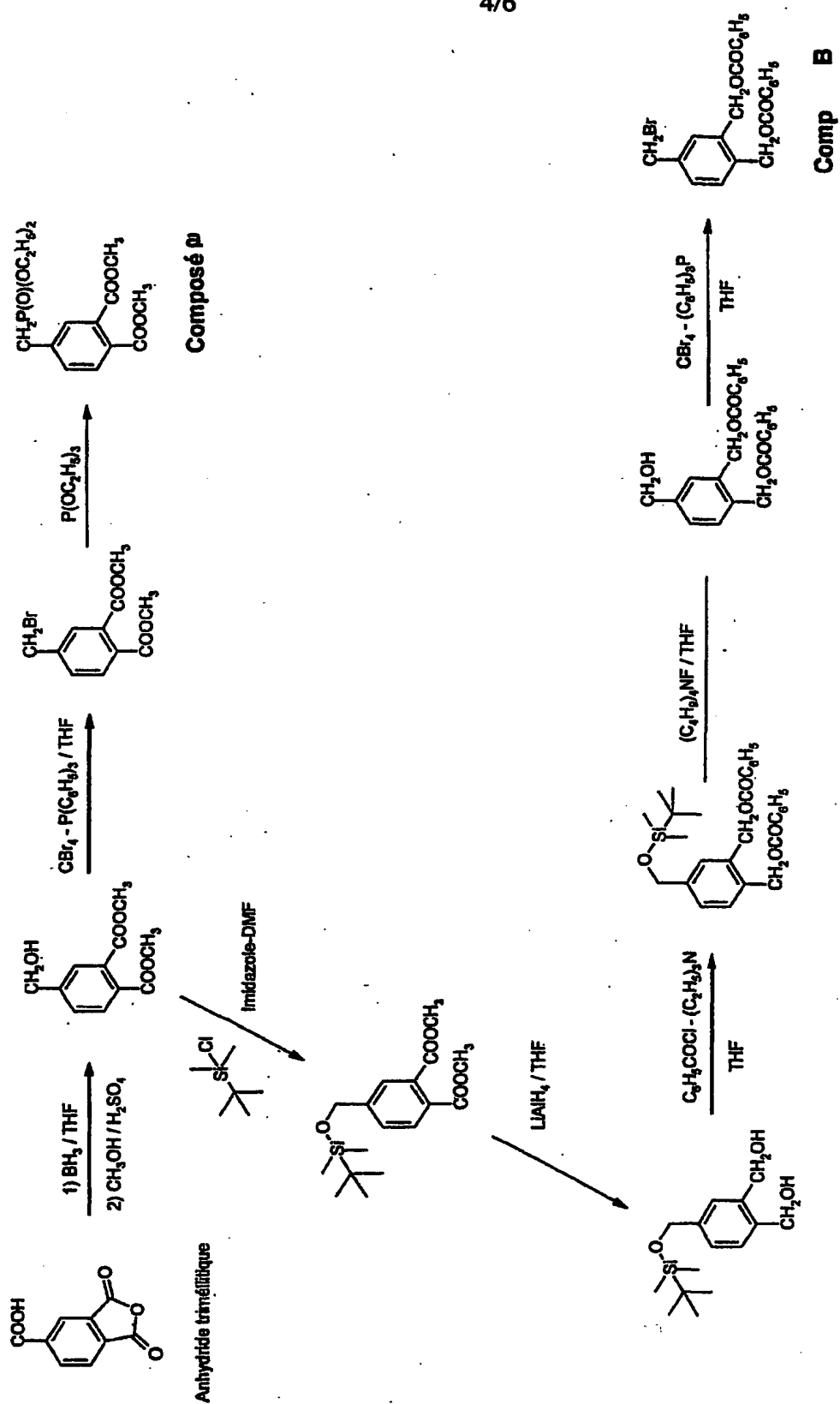
5 11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

10 12. Utilisation cosmétique d'un composé tel que défini à l'une des revendications 1 à 5 en tant qu'agent pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

**FIGURE 1**

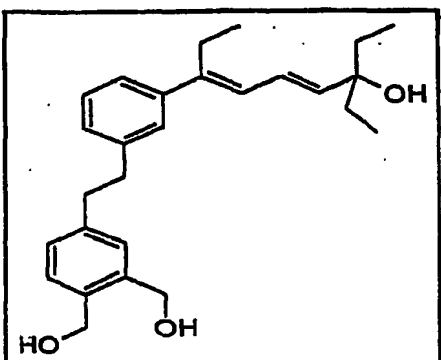
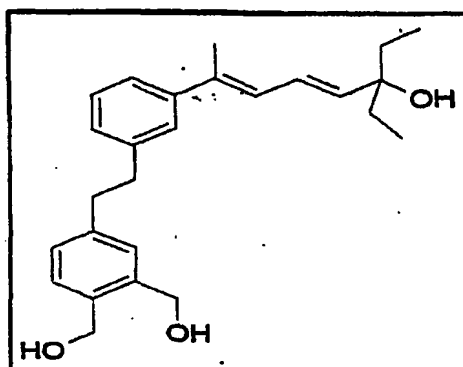
**FIGURE 2**

**FIGURE 3**

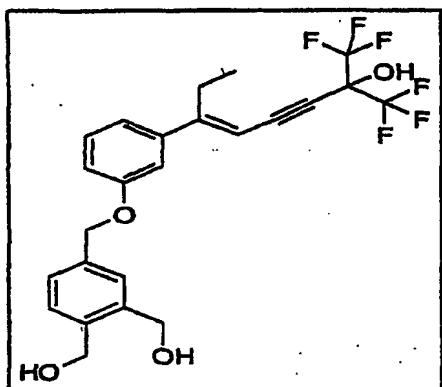
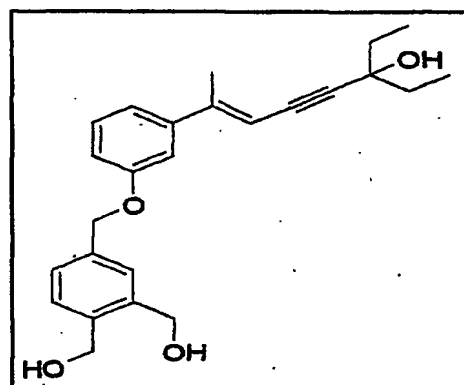


**FIGURE 4**

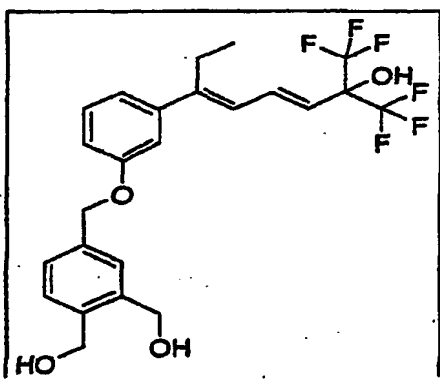
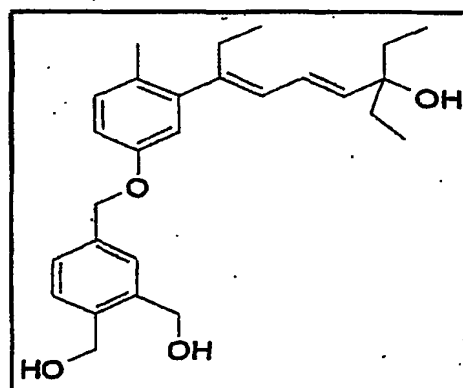
5/6

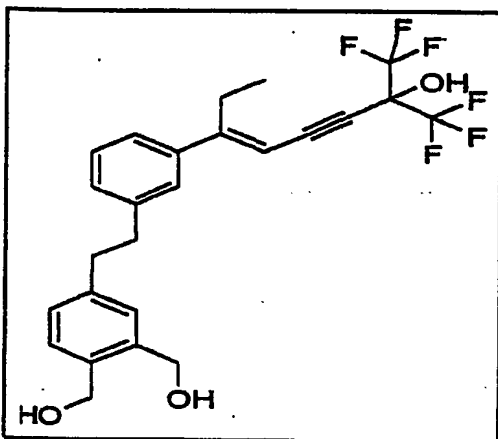
Exemple 1Exemple 59 de D1

5

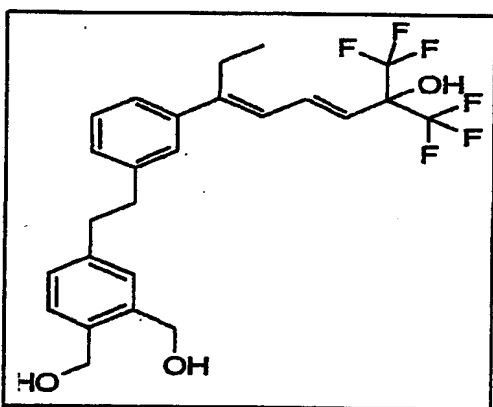
Exemple 2Exemple 80 de D1

10

Exemple 3Exemple 92 de D1**FIGURE 5**

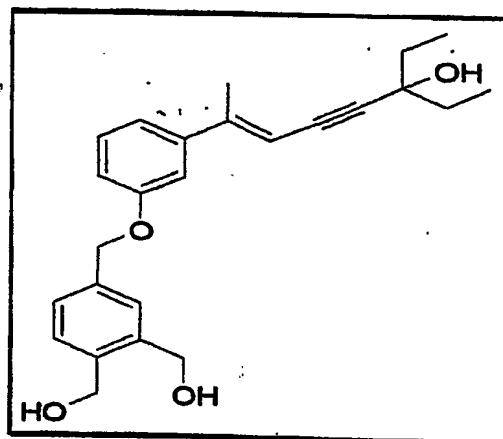
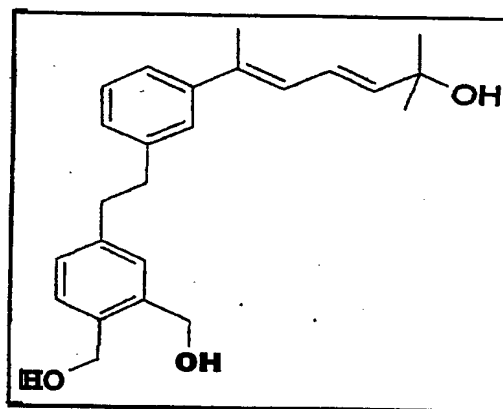
Exemple 4

5

Exemple 5

10

6/6

Exemple 80 de DIExemple 60 de DIFIGURE 6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02/01726

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07C33/28 C07C33/48 C07C43/23 A61K31/047 A61K31/085  
A61K7/48 A61K7/06 A61P17/00 A61P35/00 A61P19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 26167 A (GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT) 11 May 2000 (2000-05-11) cited in the application page 9, line 7; claims 1,7-15	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*8\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 October 2002

Date of mailing of the international search report

10/10/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 02/01726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0026167	A	11-05-2000	FR 2785284 A1 05-05-2000
		AU 6347699 A	22-05-2000
		BR 9915247 A	30-10-2001
		CN 1332711 T	23-01-2002
		EP 1124779 A1	22-08-2001
		WO 0026167 A1	11-05-2000
		HU 0104195 A2	28-03-2002
		NO 20012116 A	02-07-2001
		PL 347548 A1	08-04-2002

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

de Internationale No  
PCT/FR 02/01726

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
 CIB 7 C07C33/28 C07C33/48 C07C43/23 A61K31/047 A61K31/085  
 A61K7/48 A61K7/06 A61P17/00 A61P35/00 A61P19/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 00 26167 A (GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT) 11 mai 2000 (2000-05-11) cité dans la demande page 9, ligne 7; revendications 1,7-15 -----	1-12

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 octobre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/10/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

nde internationale No

PCT/FR 02/01726

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0026167 A	11-05-2000	FR 2785284 A1	05-05-2000
		AU 6347699 A	22-05-2000
		BR 9915247 A	30-10-2001
		CN 1332711 T	23-01-2002
		EP 1124779 A1	22-08-2001
		WO 0026167 A1	11-05-2000
		HU 0104195 A2	28-03-2002
		NO 20012116 A	02-07-2001
		PL 347548 A1	08-04-2002